



## 'HEEL HET KIND'

HENRIËTTE A. MOLL



'HEEL HET KIND'

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 98-7907790-65-69

© Henriëtte A. Moll, oratiereeks Erasmus MC  
26 september 2008

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

# 'HEEL HET KIND'

REDE

Uitgesproken bij de aanvaarding  
van het ambt van bijzonder hoogleraar  
kindergeneeskunde, met speciale aandacht  
voor klinisch epidemiologische aspecten,  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 26 september 2008

door

HENRIËTTE A. MOLL



*Meneer de rector magnificus,  
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,  
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,  
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam,  
lieve familie, vrienden, beste collegae, studenten en overige toehoorders,*

## Introductie

**H**eel het kind. Kan dit nog de taak, verantwoordelijkheid en het perspectief van de kinderarts anno 2008 zijn? Om hier zicht op te krijgen is het van belang de ontwikkeling van de kindergeneeskunde historisch te bezien. Ruim een eeuw geleden waren er geen fulltime praktiserende kinderartsen; men was veelal huisarts met speciale belangstelling voor kinderen. Daarna kwam het accent op de ambulante kindergeneeskunde te liggen met aandachtsgebieden in de preventie. Bij het 50-jarig bestaan van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde, midden vorige eeuw, waren er vier universitaire kinderziekenhuizen met circa 30 kinderartsen. Aan de algemene ziekenhuizen was veelal één kinderarts verbonden, gericht op zowel de eerstelijns als tweedelijns zorg voor het kind en de preventieve kindergeneeskunde.

In de zestiger jaren kwam de ontwikkeling van de subspecialisatie op gang, tegelijk met die binnen de interne geneeskunde. Subspecialistische kennis is noodzakelijk voor de verdieping en ontwikkeling van het vakgebied kindergeneeskunde. De technologische ontwikkelingen in de diagnostiek en nieuwe behandelingsmogelijkheden hebben hier een belangrijke bijdrage aan geleverd. Deze ontwikkelingen hebben de vooruitzichten voor kinderen met ernstige ziekten en aangeboren aandoeningen enorm verbeterd. Echter, meer kennis op een steeds kleiner wordend gebied gaat ten koste van expertise in de breedte. Het gevolg is fragmentatie van de zorg voor het zieke kind.

We worden toenemend geconfronteerd met patiënten met complexe problemen in meerdere orgaansystemen, waarbij verschillende subspecialisten een 'onderdeel' van

de patiënt behandelen. Met deze orgaangerichte benadering verliest de kinderarts het zicht en de zorg voor heel het kind. De algemene kinderarts moet juist de integrale zorg leveren om het fragmenteren van de patiënt in orgaansystemen te voorkomen. De algemene kinderarts integreert en coördineert kennis van andere subspecialismen, waarbij de aandacht gericht is op heel het kind. Kenmerkend voor de integrale zorg is, dat deze gebaseerd is op de behoefte en het probleem van de kinderen en niet op tevoren gedefinieerde kennis, vaardigheden of technologieën<sup>1</sup>.

Wat zijn de gevolgen van de verregaande subspecialisatie? Kan het uitgangspunt van de kinderarts 'heel het kind' nog bereikt worden? In Nederland zijn nu 15 subspecialismen in de kindergeneeskunde geregistreerd en van de circa 1000 kinderartsen is bijna 45% subspecialist. De sociale pediatrie, allergologie en het specialisme erfelijke en aangeboren aandoeningen waren aandachtsgebieden binnen de algemene kindergeneeskunde en werden recent als subspecialisme erkend. Dit leidt tot verdere fragmentatie en uitholling van het brede vakgebied algemene kindergeneeskunde, tenzij ze hierin ingebed blijven.

In navolging van de Verenigde Staten en Canada kunnen subspecialisaties, zoals ontwikkelings- en gedragskindergeneeskunde, ambulante kindergeneeskunde en adolescente kindergeneeskunde, zich ontwikkelen en de integrale zorg belemmeren. Echter, in een klein land als Nederland zijn de aantallen patiënten te gering om deze subspecialismen te kunnen uitoefenen. Ik vind dat de kindergeneeskunde te ver is doorgespecialiseerd. Laten we leren van de interne geneeskunde, die een algemeen breed specialisme heeft ontwikkeld, namelijk de geriatrie, om een evenwicht te vinden in het totaal gesubspecialiseerde vakgebied. De algemene kindergeneeskunde is het moederspecialisme waarbinnen verschillende aandachtsgebieden hun plaats krijgen. Om de zorg voor heel het kind waar te maken moet een aantal belangrijke aandachtsgebieden in de divisie algemene kindergeneeskunde blijven. De brede kennis en voldoende aantallen patiënten om van de specifieke expertise te profiteren, blijven zo gewaarborgd.



## ‘Heel het kind’ en de academische algemene kindergeneeskunde

In de 90er jaren verschenen meerdere internationale publicaties over de academische algemene kinderarts, een bedreigde soort<sup>2</sup>. Het aantal algemene kinderartsen in de universitaire kinderklinieken in Nederland, maar ook elders, blijft gering. De academische algemene kinderarts kent een aantal uitdagingen, zowel voor de topklinische en de spoedeisende patiëntenzorg, als het onderzoek. De topklinische patiëntenzorg kan globaal gedefinieerd worden voor drie groepen van patiënten.

1. Patiënten met een complex probleem, waarbij nog geen diagnose gesteld is of waarbij het probleem niet tot één orgaansysteem is terug te brengen.
2. Kinderen met aandoeningen in meerdere orgaansystemen met een chronisch karakter, bij wie één of meerdere deelspecialisten betrokken zijn.
3. Kinderen met zeldzame aandoeningen.

De eerste groep patiënten wordt regelmatig verwezen voor een tweede mening (consultatie van een 2<sup>de</sup> kinderarts op initiatief van de ouders) of voor een specialistische consultatie door de kinderarts in de regio.

### Kinderen met aandoeningen van meerdere orgaansystemen

Voor kinderen met aandoeningen in meerdere orgaansystemen vind ik dat in het begin van het diagnostisch en behandeltraject de algemene kinderarts verantwoordelijk moet zijn voor de integrale zorg voor deze patiënten, niet als coördinator, maar als verantwoordelijk kinderarts. Hij/zij kan verwijzing naar eventuele nieuwe subspecialisten stroomlijnen. Door toenemende discontinuïteit in de aangeboden zorg gaan coördinatie en een kinderarts, verantwoordelijk voor de hele patiënt, een steeds belangrijker rol spelen<sup>3,4,5</sup>. Het belang hiervan illustreer ik met enkele gegevens betreffende zorggebruik van meervoudig gehandicapte kinderen en kinderen met aangeboren afwijkingen in het Sophia Kinderziekenhuis. Zij bezochten gemiddeld 12 keer per jaar het ziekenhuis, met een range van 1-23. Ofwel, sommige kinderen moesten 2 keer per maand naar het ziekenhuis. Deze patiënten zien gemiddeld 5 specialisten, variërend van 1 tot 9.

U begrijpt dat een integrale benadering het aantal bezoeken aan het ziekenhuis kan reduceren, bezoeken kan clusteren en het aantal betrokken specialisten kan verminderen. Hiermee worden overzicht en eenduidigheid van medisch beleid bereikt voor de ouders en patiënten. De kans op complicaties, omdat verschillende specialisten onvoldoende kennis hebben van elkaars beleid, zal verminderen. Daarnaast is een positief effect op de kwaliteit van leven van deze kinderen te verwachten.

### Kinderen met zeldzame aandoeningen

De 3<sup>e</sup> groep patiënten betreft kinderen met zeldzame aandoeningen. Deze kinderen behoren tot het domein van de academische algemene kinderarts, omdat specifieke deskundigheid vereist is en concentratie van zorg noodzakelijk. Afstemming

van de verschillende behandelingen is van belang. Door de zeldzaamheid ontbreekt vaak kennis over het verloop van de aandoening, de complicaties, effecten van behandeling en de levensverwachting. Doordat per kliniek slechts enkele patiënten worden gezien stagneren het wetenschappelijk onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe behandel mogelijkheden.

Door behandeling van kinderen met zeldzame aandoeningen te concentreren in expertisecentra kan vertraging in diagnose en onnodige diagnostiek verminderd worden. Expertisecentra kenmerken zich door concentratie van multidisciplinaire patiëntenzorg, gekoppeld aan wetenschappelijk onderzoek, waarbij de patiënt met zijn probleem centraal staat en niet de benadering vanuit het orgaanspecialisme. Zeldzame ziekten hebben veelal met elkaar gemeen, dat er problemen zijn op zowel lichamelijk, neurologisch, intellectueel als gedragsmatig gebied<sup>6</sup>.

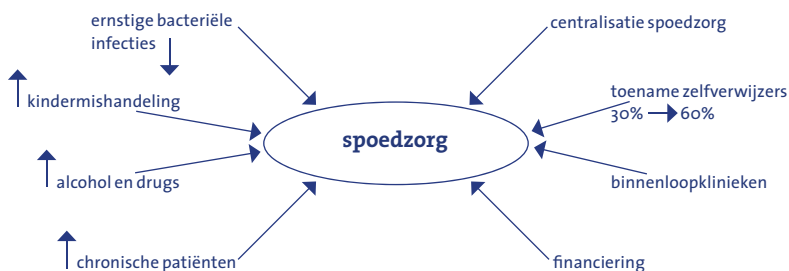
Binnen de algemene kindergeneeskunde in het Erasmus MC-Sophia, functioneert het multidisciplinaire spreekuur voor patiënten met Neurofibromatosis type 1 al meer dan 20 jaar onder coördinatie van Arja de Goede (kinderarts), in samenwerking met Corine Catsman (kinderneuroloog). Het patiëntgebonden onderzoek heeft de variatie in de kliniek en complicaties van NF1 duidelijk in beeld gebracht. Bevindingen uit basaal onderzoek van de afdeling neurowetenschappen konden vertaald worden naar de NF1 patiënt met leerproblemen<sup>7</sup>. Een recent nieuw initiatief met steun van de patiëntenvereniging is de oprichting van een expertisecentrum tubereuze sclerose, waarin Willem Frans Arts, Marie Claire de Wit (kinderneurologen), Karen de Heus (kinderarts) en Ype Elgersma (uhd, Afdeling Neurowetenschappen) samenwerken. Voor dergelijke expertisecentra geldt dat landelijke afspraken over samenwerking en afstemming tussen universitaire kinderklinieken noodzakelijk zijn. Tevens is de steun van de patiëntenverenigingen voor deze initiatieven van belang.

De stuurgroep 'Weesgeneesmiddelen', waaronder ook zeldzame ziekten vallen, de zogenaamde weesziekten, heeft het initiatief genomen, samen met de patiëntenverenigingen, beleidsmakers en zorgverleners, criteria op te stellen voor expertisecentra. De 'Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra' is gestart met een inventarisatie van expertise bij academische ziekenhuizen in Nederland op het gebied van 400 zeldzame ziekten. Tenslotte is de bereidheid van ziektekostenverzekeraars en de ziekenhuizen om deze multidisciplinaire zorg financieel te ondersteunen noodzakelijk. Niet alleen het fysieke medische consult, maar ook de coördinatie en afstemming en de paramedische ondersteuning dienen te worden meegenomen in de financiële afspraken.

## ‘Heel het kind’ en de spoedeisende zorg

Jaarlijks bezoeken in Nederland circa 3 miljoen kinderen de spoedeisende hulp. Ofwel, één op de vier kinderen heeft wel eens de spoedeisende hulp bezocht. Het beoordelen en behandelen van het acuut zieke kind vormt een belangrijk onderdeel van de dagelijkse werkzaamheden van de kinderarts.

Ziektebeelden en patiëntenstromen zijn in belangrijke mate veranderd in de afgelopen jaren. Door de komst van vaccinatie tegen *Hemophilus influenzae* is epiglottitis, echte croup, nagenoeg verdwenen en de frequentie van hersenvliesontsteking is enorm gedaald. De recente invoering van het conjugaat pneumococcenvaccin in het rijksvaccinatie-programma voor jonge zuigelingen zal de incidentie van hersenvliesontsteking verder doen dalen. De introductie van pneumococcenvaccinatie in 2000 in de Verenigde Staten heeft het aantal invasieve infectieziekten sterk verminderd van 188 gevallen per 100.000 naar 59 per 100.000 onder kinderen, jonger dan twee jaar<sup>8</sup>. Het aantal ernstige acute infecties is afgenomen, maar ze komen echter nog voor, bij de jonge of niet volledig gevaccineerde zuigeling. Alertheid blijft dus geboden.



Figuur 1. Invloeden op de spoedzorg voor kinderen.

Er is veel aandacht voor het signaleren van kindermishandeling op de spoedeisende hulp. Wij hebben een nieuw screeningsinstrument ontwikkeld, dat nu wordt geëvalueerd om vroegtijdig vermoeden op mishandeling te signaleren en interventies te starten. Marjo Affourtit coördineert als kinderarts binnen het Sophia kindziekenhuis het team kindermishandeling. Recent zijn we, in samenwerking met een aantal ziekenhuizen in de regio, de implementatie gestart voor screening op kindermishandeling op de spoedeisende hulpen.

Het gebruik van grote hoeveelheden alcohol, eventueel in combinatie met geestverruimende middelen, op steeds jongere leeftijd, veroorzaakt een nieuw ziektebeeld, waarmee adolescenten met spoed beoordeeld en behandeld moeten worden. De verbeterde overleving van kinderen met ernstige ziekten en aangeboren

aandoeningen heeft het aantal patiënten met chronische aandoeningen doen toenemen. Zij bezoeken bij acute complicaties en acute intercurrente ziekten steeds vaker de spoedeisende hulp.

De patiëntenstroom is ook veranderd. Er wordt een toenemend beroep op de acute zorg gedaan in het ziekenhuis door patiënten, die op eigen initiatief de spoedeisende hulp bezoeken. Het aantal zelfverwijzers dat het Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis bezoekt bedroeg 15 jaar geleden 30% en nu in 2008 ruim 40%. In andere grote steden is dit percentage zelfs opgelopen tot 60%. De ouders bepalen veelal zelf of er sprake is van een acuut probleem en komen met hun kind naar de spoedzorg in het ziekenhuis. Wijzigingen in het zorgstelsel, beschikbaarheid van huisartsen en patiëntenkenmerken spelen ook in de stijging van het aantal zelfverwijzers een rol. Zelfverwezen patiënten komen vaker met milde aandoeningen, die veelal spontaan herstellen. Zij komen vaker buiten kantoor tijden en de leeftijd van het kind speelt een rol. Echter, binnen de groep zelfverwijzers bevinden zich ook ernstig zieke kinderen die opname behoeven.

Er zijn kansen en bedreigingen voor de spoedeisende voorzieningen voor kinderen in het ziekenhuis<sup>9</sup>. Zelfstandige zogenoemde binnenloop-klinieken of kleine trauma-units, geleid door nurse practitioners zijn in ontwikkeling. Het voordeel is de korte doorlooptijden. Er is echter een kans op fragmentatie, afname van vaardigheden in het herkennen van het ernstig zieke kind of niet-accidentele letsels. Ook missen dergelijke instellingen veelal de faciliteiten en uitrusting, die specifiek voor kinderen nodig zijn.

Centraliseren van spoedzorg biedt kansen voor het organiseren van een regionaal netwerk van spoedzorg voor het kind. 'Heel het kind' staat hierbij centraal. In het Verenigd Koninkrijk ziet 50% van de spoedeisende hulpafdelingen meer dan 16.000 kinderen op jaarbasis. Met dergelijke aantallen blijven de ervaring van de staf en de opleiding voor acute zorg gewaarborgd. Regionale netwerken bestaan al voor neonatale zorg, pediatrische intensive care, oncologie, brandwonden en grote traumatologie. Een pediatrische spoedopvang voor het ernstig zieke kind kan hieraan worden toegevoegd. Door een groot volume patiënten te centraliseren wordt expertise behouden en kunnen 24 uur faciliteiten gerealiseerd worden, waarbij de kwaliteit van spoedzorg gewaarborgd blijft. Afspraken met huisartsenposten en ambulances, dat hoogurgente kinderen naar een centrum moeten, verbetert de kwaliteit van zorg en logistieke processen. Aan de spoedopvang voor kinderen worden specifieke eisen gesteld betreffende specifieke expertise voor kinderen door kinder-SEH-verpleegkundige en kinderarts. Daarnaast zijn specifieke faciliteiten, zoals de fysieke afscheiding van kinderen van de volwassen patiënten en een kindvriendelijke omgeving noodzakelijk<sup>10</sup>.

Een bedreiging is de financiering van de spoedeisende hulpafdelingen. Enerzijds moet de bereikbaarheidsfunctie gefinancierd worden en anderzijds kennen de patiëntenbezoeken piek- en daluren en zo ook de patiëntgerelateerde inkomsten. Een goede samenwerking tussen huisartsenposten en spoedeisende hulpen over wie welke

patiënten ziet en wanneer onderling te verwijzen, is van belang. Op financiële gronden blokkeren van deze samenwerking is slecht voor de patiënten. Laag-urgente patiënten, die op eigen initiatief de spoedeisende hulp bezoeken, kunnen, zoals recent onderzoek heeft aangetoond, evengoed naar de huisarts gaan. Echter, slechts 50% van de ouders die de spoedeisende hulp bezocht, was bereid naar de huisartsenpost te gaan. Goede voorlichting kan ervoor zorgen, dat het voor ouder en kind duidelijk is waar hij of zij met de acute klacht terecht kan.

Concluderend: de kindergeneeskundige spoedpatiënt behoort, gezien de diversiteit in presentatie en ziektebeelden, tot het domein van de kinderarts. Centralisatie van deze patiënten is een goede ontwikkeling.,

## ‘Heel het kind’ en klinisch epidemiologisch onderzoek

Het onderzoek bespreek ik aan de hand van drie hoofdthema's, namelijk triage en predictieregels op de spoedeisende hulp en het Generation R onderzoek, de Rotterdamse kindercohortstudie. Ontsluiting van de dagelijkse patiëntenzorg voor wetenschappelijk onderzoek is een belangrijke voorwaarde voor het uitvoeren van onderzoek binnen de algemene kindergeneeskunde. De praktijk is hier het laboratorium voor onderzoek. Een grote diversiteit aan patiënten bezoekt de spoedeisende hulp.

---

Fatima: 3 maanden oud, 1 dag koorts tot 40°

prikkelbaar, veel huilen

minder drinken

Bij onderzoek: bleek en matig ziek

Robert: 2 jaar oud, verhoging, blafhoest

benauwdheid met gierende ademhaling

Welke patiënt moet het eerst gezien worden?

Wie kan veilig wachten?

---

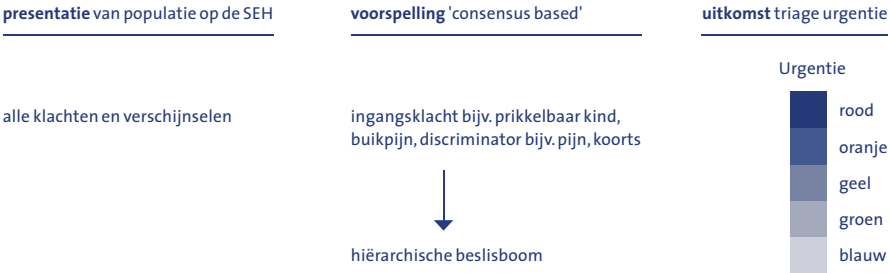
Voortdurend worden medische beslissingen genomen over welke patiënt het eerst beoordeeld moet worden? Welke diagnostiek verricht moet worden om de aan- of afwezigheid van een ernstige infectieziekte vast te stellen? En tenslotte te beslissen welke behandeling ingesteld moet worden. Medische beslissingen moeten ondersteund worden door ‘evidence’ ofwel bewijs. Niet alleen het oordeel van de ervaren kinderarts of zijn of haar intuïtie, maar medisch bewijs is nodig voor de juiste beslissingen. We noemen dit ‘evidence based medicine’<sup>[1]</sup>. Je wilt dus van iedere medische interventie weten hoe effectief die is. Van veel testen en behandelingen is dit echter niet bekend. Mijn onderzoek richt zich dan ook op het onderbouwen van medische beslissingen in de dagelijkse praktijk van de spoedeisende kindergeneeskunde: op triage en predictie- of voorspelregels. Fatima komt tegelijkertijd binnen met een jongetje van 2 jaar met verhoging en benauwdheid met een gierende inademing. De vraag is: welke patiënt moet het eerst gezien worden door de arts? Welke patiënt kan veilig wachten? Triage is een methode om antwoord te geven op deze vraag.

### Triage

Triage, selectie en rangschikken van patiënten op de spoedeisende hulp naar urgentie, heeft zich ontwikkeld vanuit de militaire geneeskunde. Hiermee worden op het slagveld gewonden geprioriteerd voor een medische behandeling. Triage is een beslisproces dat tot doel heeft de zieke patiënt te onderscheiden, die snel kan

verslechteren en voordeel heeft van een snelle behandeling. De voorspellers van urgentie zijn vastgelegd op basis van ‘expert opinion’. Triage is een methode om een klinische risico-inschatting te maken van urgentie. Triage moet snel gebeuren, praktisch zijn en gebaseerd zijn op presenterende klachten en verschijnselen. Anderzijds onderscheidt triage ook patiënten met een lage urgentie, die veilig kunnen wachten. Op deze wijze kunnen grote aantallen patiënten op een gestructureerde en objectieve manier gereguleerd worden.

Triage is van belang voor de grote aantallen patiënten, die veelal op eigen initiatief de spoedeisende hulp bezoeken en niet allen direct beoordeeld kunnen worden door de arts. Kinderen zijn een belangrijke en relatief grote groep, circa 25% van de bezoeken op een spoedeisende hulp van een groot algemeen ziekenhuis. Op grote spoedeisende hulpen ontstaat ook een spanningsveld tussen prioritering van kinderen en volwassenen. Amerikaanse studies laten een lage prioritering van kinderen zien, terwijl het Manchester Triage Systeem (MTS), een veel gebruikt Europees triagesysteem, laat zien dat kinderen veelal hoog geprioriteerd worden<sup>12,13</sup>. De Inspectie van de Volksgezondheid eist dat alle spoedeisende hulpen in Nederland triageprotocollen gebruiken. In Europa en ook in Nederland wordt het Manchester Triage Systeem gebruikt<sup>14</sup>. Echter, triagesystemen zijn gebaseerd op de mening van deskundigen, de laagste vorm van bewijs en een goede wetenschappelijke onderbouwing van de urgentie-indeling ontbreekt. Het meeste onderzoek is verricht naar de betrouwbaarheid van triagesystemen, waarbij de triagescores van verpleegkundigen onderling worden vergeleken. Triëren de verpleegkundigen dezelfde patiënt op dezelfde manier? Dit zegt niets over hoe goed het triagesysteem de werkelijke urgentie kan inschatten.



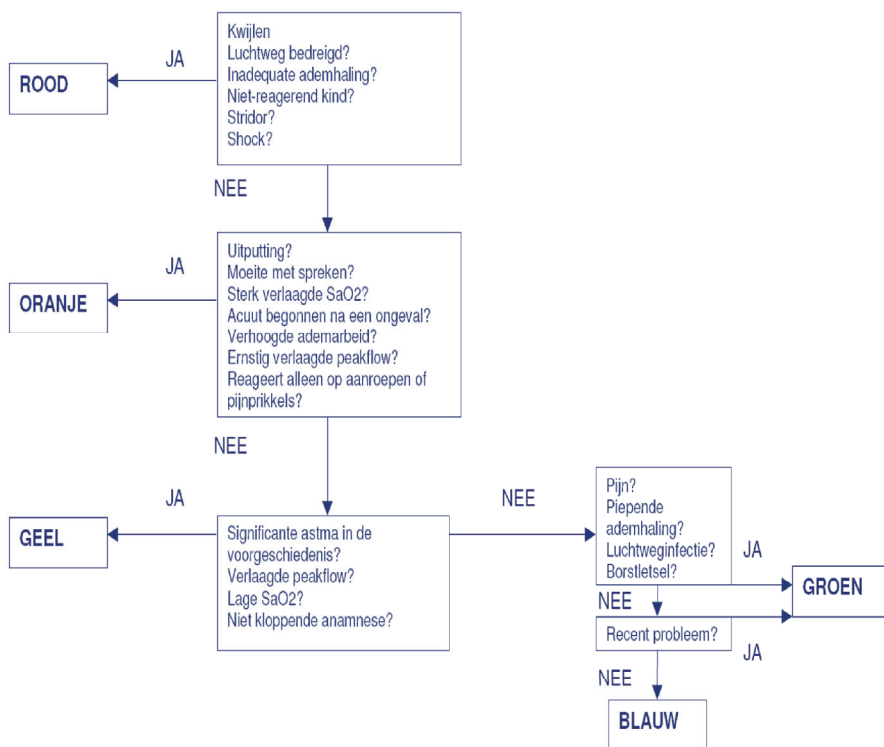
Figuur 2. Schematische weergave van het proces van triage.

Het proces van triage staat schematisch weergegeven in figuur 2. De patiëntenpopulatie is zeer divers, kinderen op de spoedeisende hulp presenteren zich

met verschillende klachten en symptomen. De belangrijkste klacht wordt gekozen bij het Manchester Triage Systeem uit 52 ingangsklachten, specifieke discriminatoren worden gescoord, zoals koorts en pijn en op basis daarvan wordt de urgentie bepaald.

Een voorbeeld van de ingangsklacht benauwdheid en de specifieke discriminatoren is in figuur 3 weergegeven. De urgentie geeft aan binnen hoeveel tijd de patiënt door de arts beoordeeld moet worden. Bij rood betekent dit direct, oranje < 10 minuten, geel < 60 minuten, groen < 120 minuten, blauw < 180 minuten.

### Kort ademigheid bij kinderen



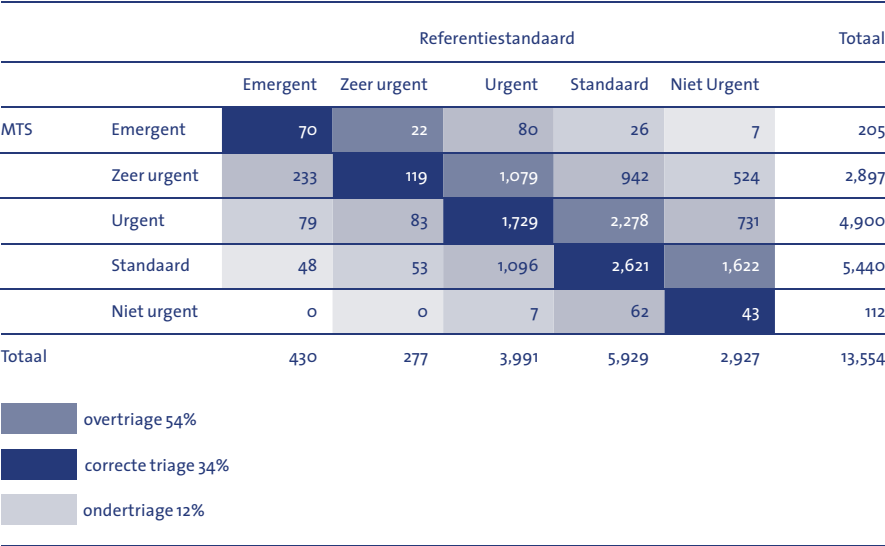
Figuur 3. 'Kortademigheid bij kinderen', ingangsklacht van het MTS.

Bron: Triage voor de spoedeisende hulp, Manchester Triage groep, vertaald door R. de Caluwé e.a., overgenomen met toestemming van Elsevier Gezondheidszorg



Validatie van triagesystemen

Waarom is er weinig wetenschappelijk onderzoek naar de validiteit van triage verricht?<sup>15</sup> Het grote probleem is de maat, waarmee je de urgentieclassificatie wilt vergelijken. We noemen dit ook wel de referentiestandaard. Deze referentiestandaard moet een goede benadering zijn van de werkelijke urgentie. De ‘werkelijke’ urgentie kan benaderd worden door een combinatie van referentieuitkomsten, zoals vitale kenmerken, diagnostische en therapeutische middelen, opname en ziekteclassificatie. Hoe valide het Manchester Triage Systeem is voor kinderen onderzochten we in het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis en het Hagaziekenhuis, Julianakinderziekenhuis bij ruim 13.000 kinderen<sup>13,16</sup>.



Figuur 4. Vergelijking Manchester triage system met referentiestandaard.  
Bron: Overgenomen van Manchester triage system in paediatric emergency care: prospective observational study. M. van Veen, E.W. Steijberg, M. Ruige, A.H.J. van Meurs, J. Roukema, J. van der Lei, H.A. Moll, BMJ 2008;337:a1501 met toestemming van BMJ Publishing Group Ltd.

In figuur 4 ziet u hoe de urgentie van het Manchester Triage Systeem overeenkomt met de referentiestandaard. Het aantal kinderen dat correct getrieerd werd was 34%. Een groot deel van de kinderen wordt door het MTS overgetrieerd, d.w.z. ze krijgen een te hoge urgentie, namelijk in 54% van de gevallen. Bij 12% is er sprake van een te lage urgentie of wel ondertriage. Dus aanpassingen van het MTS voor kinderen zijn noodzakelijk om de validiteit van triage te verbeteren. De eerste aanpassingen zijn verricht en die worden nu gevalideerd.

**H**et framework voor de wetenschappelijke evaluatie van triage bestaat uit drie Elementen: is de methode van evaluatie valide? Wat is de uitkomst van de evaluatie? En tenslotte, is het triagesysteem toepasbaar in de praktijk?<sup>17,18</sup>

1. Is de methode van evaluatie valide?

Een voorwaarde is dat alle patiënten getrieerd zijn, er geen selectie van patiënten is opgetreden en dat van alle patiënten de gegevens van de referentiestandaard aanwezig zijn. Een belangrijk uitgangspunt voor validatie-onderzoek is dat de referentiestandaard een goede benadering voor onderliggende ziekte-ernst is. Tevens moet de referentiestandaard onafhankelijk zijn van de triagebeslissing. Vervolgens moet het triagesysteem worden toegepast in een nieuwe patiëntenpopulatie. De oorspronkelijke populatie kan een ander klinisch spectrum hebben dan de populatie waar de triage eerst is toegepast.

2. Wat is de uitkomst van de evaluatie?

Heeft het triagesysteem een goed onderscheidend vermogen om patiënten met een hoge urgentie te onderscheiden van patiënten met een lage urgentie? De ondertriage zal zo laag mogelijk moeten zijn en overtriage zal altijd aanwezig zijn om een veilig systeem te creëren. Hiertussen moet een goede balans worden gevonden.

3. Is het systeem toepasbaar in de praktijk?

Wordt het triageadvies opgevolgd door de verpleegkundige? Hoe vaak verbetert het triagesysteem werkelijk de uitkomst van de patiënt en is het veilig voor de patiënten die laag getrieerd worden? De toepasbaarheid wordt vergroot door gebruik te maken van een geautomatiseerd klinisch beslissingsondersteunend triagesysteem. Om triagesystemen van 'consensus based' naar 'evidence based' te ontwikkelen zullen deze fasen van onderzoek moeten worden uitgevoerd. Er is dus nog veel te doen.

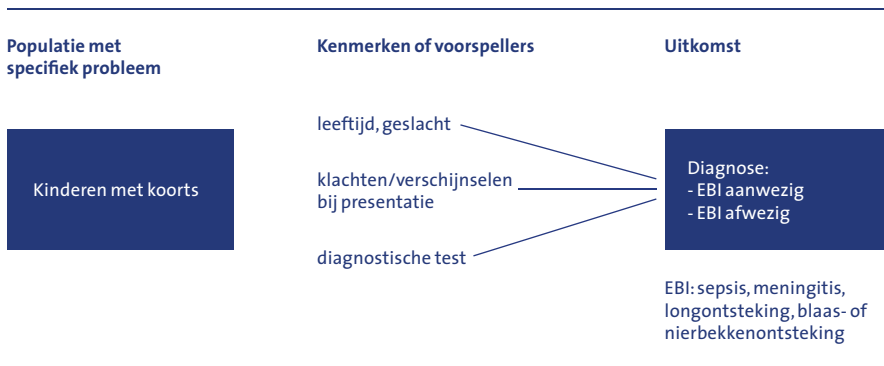
## **Predictieregels voor het acuut zieke kind**

**T**riage classificeert een grote populatie van kinderen met verschillende problemen. Vervolgens wordt op basis van gegevens van anamnese en lichamelijk onderzoek, ingeschat wat de kans op aan- of afwezigheid van een specifieke ziekte is en of aanvullende laboratoriumtesten zinvol zijn voor het vaststellen van de diagnose. Door deze inschatting te baseren op een combinatie van kenmerken ofwel predictoren, kun je de aanwezigheid van ziekte voorspellen.

Ik ga aan de hand van een voorbeeld de waarde en de ontwikkeling van voorspelregels voor het acuut zieke kind toelichten. Een jong kind dat met koorts de spoedeisende hulp bezoekt heeft gemiddeld een kans van 15% op een ernstige bacteriële infectie. De symptomen kunnen weinig specifiek zijn, jonge leeftijd is een risicofactor en de oorzaak

kan variëren van een ernstige bacteriële infectie tot een goedaardige virale infectie. Welke variabelen verhogen de kans op een ernstige infectie? Hoe kunnen we voor de individuele patiënt voorspellen wat zijn of haar kans is op een ernstige infectie?

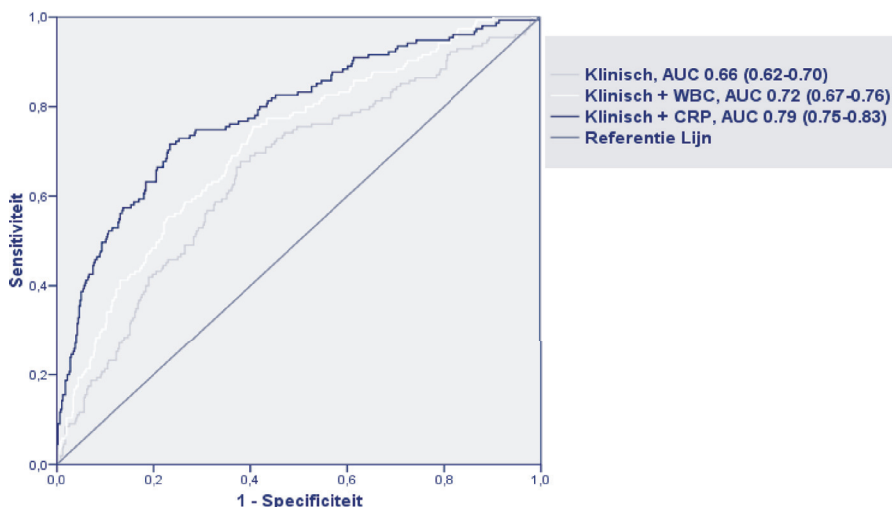
### Voorspellen van een ernstige bacteriële infectie



Figuur 5. Schematische weergave van de ontwikkeling van een predictieregel voor kinderen met koorts voor de aan- of afwezigheid van een ernstige bacteriële infectie.

De stappen in de ontwikkeling van een predictieregel zijn schematisch weergegeven in figuur 5. Er is een patiëntenpopulatie met een specifiek probleem, bijvoorbeeld kinderen met koorts. Vervolgens worden klinische predictoren verzameld, die geassocieerd kunnen zijn met een ernstige bacteriële infectie<sup>19</sup>. In multivariabele regressiemodellen worden klinische variabelen gecombineerd, die een onafhankelijke relatie hebben met een ernstige bacteriële infectie. In ons voorbeeld bleken dat de variabelen leeftijd, temperatuur en duur van de koorts te zijn. Vervolgens wordt de toevoegende waarde van laboratoriumonderzoek om een ernstige bacteriële infectie te voorspellen in een nieuw model geanalyseerd.

Van het 'klinische' model wordt een curve geconstrueerd, die aangeeft hoe goed de voorspellers tezamen patiënten met en zonder een ernstige bacteriële infectie kunnen onderscheiden. Een oppervlakte onder de curve, ROC van 0,66 (betrouwbaarheidsinterval 0,62-0,70), betekent dat het model op basis van de kenmerken leeftijd, temperatuur en duur van de koorts de aan- of afwezigheid van een ernstige bacteriële infectie redelijk voorspelt. Een slecht model discrimineert niet en heeft een oppervlakte onder de curve van 0,5, een perfect discriminerend model heeft een oppervlakte onder de curve van 1. (Figuur 6).



Figuur 6. De ROC voor het klinische model, het klinische model met totaal aantal witte bloedcellen en het CRP.

Door toevoeging van de laboratoriumtesten, zoals de infectiemaat (aantal witte bloedcellen en C-reactieve proteïne), aan het klinisch model neemt de oppervlakte onder de curve toe. Het klinisch model met aantal witte bloedcellen heeft een ROC van 0,72 (0,67-0,76) en het klinisch model met CRP heeft een ROC van 0,79 (0,75-0,83). Dus het CRP draagt belangrijk bij aan het beter onderscheiden van kinderen met en zonder een bacteriële infectie<sup>[20]</sup>.

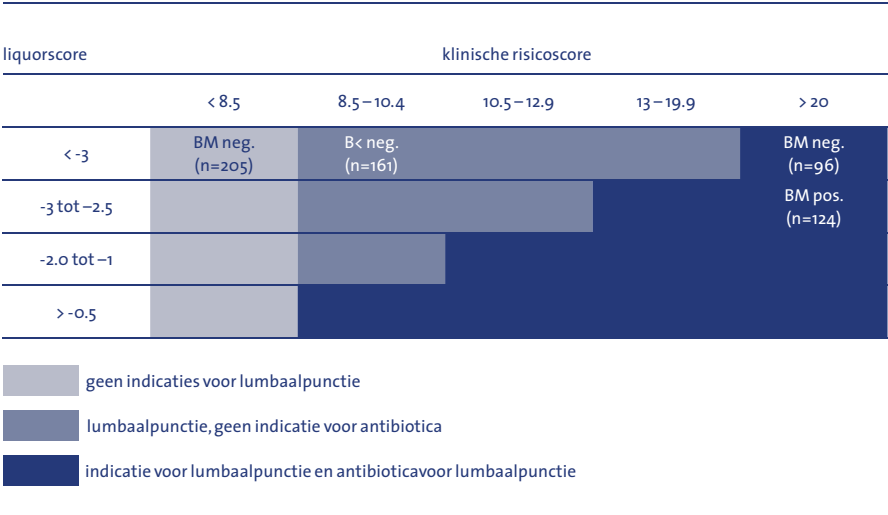
### *Van gemiddelden naar individuele patiënten*

Een praktische manier om een combinatie van predictoren te vertalen naar een kans voor het individu op bijvoorbeeld een ernstige infectie, is een scorekaart. Het gebruik van een scorekaart illustreer ik aan de hand van kinderen, verdacht van een hersenvliesontsteking. In een onderzoek onder bijna 600 kinderen ziet u hier de belangrijkste klinische predictoren en predictoren uit de liquor voor een hersenvliesontsteking. Op basis van regressie-analyses zijn gewichten aan deze predictoren toegekend, zoals geïllustreerd in tabel 1. Er zijn sterke en minder sterke predictoren<sup>[21]</sup>. Voor een patiënt met de kenmerken klachten sinds 1 dag, braken en meningeale prikkeling, kun je de kans op een bacteriële hersenvliesontsteking berekenen. De combinatie van de klinische score met de liquorscore bepaalt wat de kans op een bacteriële meningitis is.

Klinisch kenmerk	Punt	Liquor kenmerk	Punt
duur klacht (dag)	1	Cellen (per $\mu$ / l)	
braken	2	< 10	0
meningeale prikkeling	7,5	10-99	1
cyanose	6,5	100-999	2
petechiën	4	1000-9999	3
verlaagd bewustzijn	8	> 10.000	4
CRP (per 10 mg/l)	0,1	bloed/glucose ratio	
		< 0,10	0
		0,1-0,19	-0,5
		0,2-0,29	-1,0
		0,3-0,39	-1,5
		enz.	
		.....0,7-0,79	-3,5
Totaalscore	10,5	Totaalscore	-2,5

Tabel 1. Scorekaart voor patiënten met verdenking op hersenvliesontsteking<sup>21</sup>.

Bij een lage klinische score is er geen liquoronderzoek nodig. Voor patiënten met klinische scores > 8,5 bepaalt de uitkomst van de liquorscore wat de kans op meningitis is. (Figuur 7). De patiënt in het voorbeeld heeft met een klinische score van 10,5 en een liquorscore van -2,5 géén meningitis. Dus de combinatie van klinische en liquor-risicoscores bepaalt de kans op meningitis en of antibiotische behandeling geïndiceerd is.

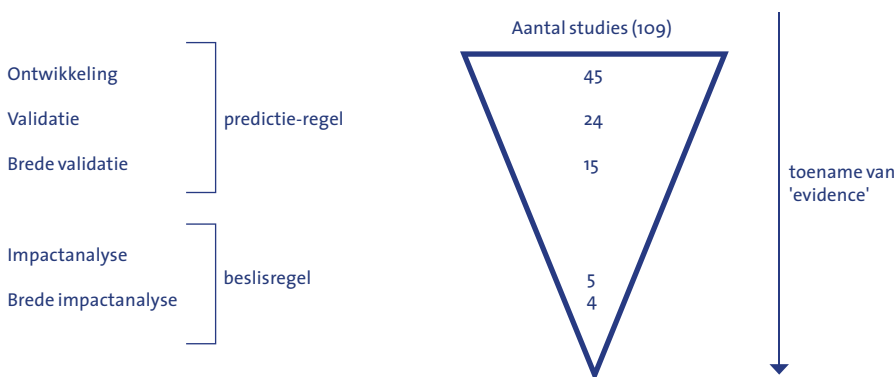


Figuur 7. Drempelwaarden van klinische en liquorscores bij kinderen, verdacht van hersenvliesontsteking.

Er is een beperkt aantal predictieregels ontwikkeld voor acute infecties en slechts enkele zijn gevalideerd in een nieuwe populatie. Met de Afdeling Primary Healthcare en Evidence Based Medicine van de Universiteit van Oxford en de Afdeling Huisartsgeneeskunde van de Katholieke Universiteit Leuven hebben we een samenwerkingsverband, waarbij we ontwikkelde predictieregels voor kinderen met acute infectieziekten valideren en deze aanpassen voor brede validatie op de gezamenlijke prospectieve gegevens van jonge kinderen met koorts. Het jonge kind met koorts blijft een diagnostisch en therapeutisch dilemma.

### *Van predictieregel tot beslisregel in de praktijk*

Een predictieregel ondergaat vijf stappen teneinde als beslisregel breed te kunnen worden toegepast in de patiëntenzorg<sup>[22]</sup>. Allereerst de ontwikkeling van de predictieregel, vervolgens validatie in een nieuwe populatie en daarna brede validatie in meerdere settings. Dit is nodig omdat de predictieregel zich anders kan gedragen in een nieuwe populatie. Tenslotte wordt de predictieregel vertaald naar een beslisregel voor impactstudies. In figuur 8 is een literatuuroverzicht samengevat, gebaseerd op publicaties in de vier grote algemene tijdschriften betreffende predictie- en beslisregels (N Engl J Med, JAMA, BMJ, Ann Intern Med). U ziet, dat als het niveau van 'evidence' toeneemt, het aantal studies sterk afneemt.



Figuur 8. Ontwikkeling en evaluatie van klinische predictieregels.

De impact van een predictieregel zal afhangen van de vertaling van de predictieregel naar een beslisregel, of de regel werkelijk wordt toegepast op alle patiënten en of deze regel werkelijk de uitkomst van de patiënt verbetert. Wordt de diagnose beter gesteld en wordt er minder onnodige diagnostiek verricht?

Wij implementeerden een klinische beslisregel voor het diagnostisch beleid bij jonge kinderen met koorts zonder duidelijk focus op de spoedeisende hulp in een gerandomiseerd design, waarbij compliance en opvolging van de beslisregel door de verpleegkundige uitstekend waren. Zeer teleurstellend was het effect op de uitkomst voor de patiënt: het verblijf op de SEH was langer en er werd juist meer diagnostiek verricht bij kinderen, die gerandomiseerd waren voor de beslisregel. Dit onderstreept het belang van impactstudies<sup>23</sup>.

*Een vergelijking van triage en diagnostisch onderzoek*

**T**riageonderzoek moet beschouwd worden als diagnostisch onderzoek en gebruikmaken van de methodologie van diagnostisch onderzoek. De verschillen en overeenkomsten tussen triage en diagnostisch onderzoek staan in tabel 2. Het triagesysteem is gebaseerd op kennis van experts, diagnostisch onderzoek op klinische studies. De triage is gebaseerd op een beslisboom, die de prognose voorspelt. Bij diagnostisch onderzoek voorspelt de predictieregel de kans op een bepaalde diagnose.

Triage-onderzoek	Diagnostisch onderzoek
gebaseerd op expert opinion	gebaseerd op klinische studies
beslisboom	predictieregel
voorspellen van prognose	voorspellen van diagnose
methode:	methode:
■ geen gouden standaard	■ gouden standaard
■ univariate predictorselectie	■ multivariate predictorselectie
toegepast op een diverse populatie	toegepast op een goed gedefinieerde subpopulatie
nauwelijks validatiestudies	weinig impactstudies
uitgebreid gebruik in praktijk	zeer beperkt gebruik in praktijk

Tabel 2. Vergelijking van triage en diagnostisch onderzoek.

Triage-onderzoek kenmerkt zich door het ontbreken van een gouden standaard als referentiestandaard en univariate predictorselectie. De populatie waarop triage wordt toegepast is zeer divers, in tegenstelling tot de specifiek gedefinieerde subpopulatie bij diagnostisch onderzoek. Het focus voor toekomstig onderzoek bij triage ligt op validatiestudies, terwijl diagnostisch onderzoek zich meer moet richten op impactstudies.

Triage-evaluatie moet verschuiven van consensus naar predictieonderzoek, waarbij de multivariate analyse centraal staat. Lessen voor diagnostisch onderzoek zijn dat triage op grote schaal wordt toegepast door implementatie in het werkproces op de spoedeisende hulp. Dit is in tegenstelling tot predictieregels uit diagnostisch onderzoek die slechts zeer beperkt worden gebruikt in de praktijk<sup>22</sup>.

## *Toepassing in de praktijk*

Voorwaarden voor evaluatie en toepassing van beslisregels op de spoedeisende hulp zijn een elektronisch patiëntendossier, waaraan een geautomatiseerd klinisch beslissingsondersteunend systeem gekoppeld is. Klinisch beslissingsondersteunende systemen zijn informatiesystemen, die ontworpen zijn om het maken van klinische beslissingen te verbeteren in de praktijk. Gegevens van de individuele patiënt worden gecombineerd met kennis van een beslisregel, waarna een specifieke aanbeveling volgt. Belangrijke voorwaarden voor een succesvolle toepassing zijn dat het systeem onderdeel is van het klinisch proces, beschikbaar is op de werkplek en leidt tot concrete aanbevelingen en niet tot een vrijblijvend advies. Integratie met een elektronisch patiëntendossier is noodzaak<sup>24</sup>. Beslisregels komen niet in plaats van de arts, maar ondersteunen die, in combinatie met diens ervaring en kennis in het nemen van 'evidence based' beslissingen voor de individuele patiënt.

## **'Heel het kind' en Generation R**

**I**n dit grootschalige prospectieve multi-etnische geboorte-cohortonderzoek, waaraan ruim 8.000 zwangeren deelnamen, worden de groei, ontwikkeling en gezondheid van Rotterdamse kinderen vanaf de vroege zwangerschap tot jongvolwassen leeftijd bestudeerd. Het betreft zowel onderzoek naar het voorkomen als naar etiologische mechanismen, waaronder genetische factoren en omgevingsfactoren en gevolgen van ziekten op de kinderleeftijd. De bevindingen worden vervolgens vertaald naar identificatie van risicogroepen en met het uiteindelijke doel preventieve strategieën voor de gezondheid van kinderen te formuleren. Dit unieke onderzoek is een samenwerkingsverband van de Afdelingen Epidemiologie, Maatschappelijke Gezondheidszorg, Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Verloskunde en Prenatale Diagnostiek en Kindergeneeskunde van het Erasmus MC en de GGD Rotterdam<sup>25</sup>. Het focus van mijn onderzoekslijn is infectieziekten en het immuunsysteem, welk onderzoek in nauwe samenwerking met de Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten en de Afdeling Immunologie van het Erasmus MC wordt uitgevoerd.

## **Ter illustratie drie voorbeelden van ons onderzoek:**

### *1. Risico's in de zwangerschap*

Chlamydia trachomatis is een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen. In een groep van ruim 4000 zwangere vrouwen onderzochten we of er een relatie was tussen een Chlamydia trachomatisinfectie en vroeggeboorte. De proportie van te vroeg geboren kinderen bij een zwangerschapsduur korter dan 32 weken is groter bij moeders met een Chlamydia infectie, vergeleken met moeders die geen infectie doormaakten. De kans op vroeggeboorte is 6-voudig verhoogd bij moeders met een positieve Chlamydia test. Een aanbeveling voor screening van de zwangere



vrouw in specifieke risicogroepen zou een reductie van het aantal vroeggeboorten kunnen opleveren.

### *2. Astma-achtige klachten en bacterieel dragerschap*

Astma-achtige klachten komen veel voor bij jonge kinderen. Vroege kolonisatie met luchtwegbacteriën heeft mogelijk een relatie met astma op de schoolleeftijd<sup>26</sup>. Wij onderzochten deze relatie bij 1000 2-jarige kinderen. Kinderen die in het eerste levensjaar meerdere luchtwegbacteriën, zoals *Str. pneumoniae*, *M. Catharalis*, *H. influenzae*, bij zich dragen hebben een verhoogde kans op astma-achtige klachten. Als er 4 keer of meer een luchtwegbacterie wordt aangetoond, is de kans op astma-achtige klachten 3,5 keer verhoogd. Het mechanisme is nog niet verklaard. Specifiek onderzoek naar kenmerken van bacterie en gastheer wordt nog uitgevoerd.

### *3. Borstvoeding en infectieziekten*

In hoeverre duur en exclusiviteit van borstvoeding de kans op infecties bij de zuigeling reduceert is recent onderzocht. Wij observeerden een beschermend effect van langdurig exclusieve borstvoeding. Er is een afname van de kans op infecties bij toename van de duur van exclusieve borstvoeding. Dit betreft zowel bovenste als onderste luchtweginfecties, als het optreden van maagdarminfecties. Het geven van langdurige borstvoeding moet ook in geïndustrialiseerde landen gestimuleerd worden. Dit betekent dat het geven van borstvoeding voor werkende moeders ook goed gefaciliteerd moet zijn. Het verlengen van het zwangerschapsverlof kan een belangrijke bijdrage leveren aan het realiseren van langdurige en exclusieve borstvoeding.

Het Generation R onderzoek is een uniek Rotterdams onderzoek, omdat het een multi-etnisch cohort is, kinderen en ouders vanaf vroege zwangerschap vervolgd worden en er een langdurige longitudinale follow-up tot jongvolwassen leeftijd zal plaatsvinden. Ik ben ook zeer verheugd dat alle 5-jarige kinderen binnenkort een bezoek brengen aan het onderzoekscentrum, gelokaliseerd op de polikliniek in het Sophia kindziekenhuis.

## **Samenwerken**

Onderzoek doen is samenwerken, zoals verbeeld door Paul Klee in ‘Twittering Machine’. Samenwerken met meerdere disciplines ontwikkelt zich in de toekomst meer tot interdisciplinair onderzoek. Bij interdisciplinair onderzoek delen en integreren disciplines elkaars kennis. Het onderzoeksprobleem blijft intact, het hoofdprobleem wordt niet opgedeeld in deelproblemen. Exposure aan ideeën buiten de eigen discipline werkt zeer productief; onderzoekers leren elkaars taal en cultuur kennen. Communicatie is de kern van interdisciplinaire samenwerking, waarbij communicatie betekent conversatie, verbinding en combinatie. Dit is de blijvende uitdaging voor mijn onderzoek.



## Dankwoord

*Meneer de rector, geachte toehoorders. Graag wil ik afsluiten met een kort dankwoord. De Raad van Bestuur van het Erasmus MC, het College van Bestuur van deze Universiteit, alsmede de Vereniging Trustfonds ben ik zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen.*

Hier ziet u een prachtig schilderij van Magritte, getiteld La Jeunesse Illustrée. Je begeeft je op een weg en komt verschillende personen en situaties tegen die richting geven aan die weg. Je gaat niet op een doel af, de weg alleen biedt voldoende uitdaging en uiteraard kom je de nodige obstakels tegen. Ik mag me gelukkig prijzen dat ik velen op dit pad ben tegengekomen, die een bijzondere bijdrage hebben geleverd aan mijn kindergeneeskundige en epidemiologische ontwikkeling en mijn persoonlijk leven. Een enkeling noem ik in het bijzonder: Allereerst mijn leermeester en promotor, Hans Valkenburg. Helaas kan hij hier niet meer bij zijn. Hans heeft me niet alleen meer dan 25 jaar geleden geïnspireerd voor de epidemiologie, maar is als mens en wetenschapper een groot voorbeeld. Bert van der Heijden, afdelingshoofd kindergeneeskunde, ben ik zeer erkentelijk voor de fantastische steun in de afgelopen jaren en de vrijheid waarin ik het onderzoek kon opbouwen. Ik dank je voor het vertrouwen. Hans Büller gaf me indertijd de mogelijkheden het epidemiologisch onderzoek uit te bouwen binnen het Sophia kindziekenhuis. Dank hiervoor. Arja de Goede, collega, kamergenoot en vriendin, met jou is heel goed het spanningsveld van parttime werken, moederschap en ons fantastische vak te delen. Een goede balans vinden viel niet altijd mee. Dank voor je vriendschap. Dank aan Arda Derksen, jij was de inspirerende samenwerkingspartner van het eerste uur. Mijn collega's Lisette van Suijlekom, Marjo Affourtit, Karen de Heus, Rianne Oostenbrink, Dorien Geurts en Arja de Goede, dank ik voor de plezierige samenwerking, de betrokkenheid, de teamspirit en de bijdrage aan de ontwikkeling van de algemene kindergeneeskunde in ons ziekenhuis. Ik heb veel geleerd van Ewout Steyerberg van de afdeling medische beslistkunde en Ronald de Groot, destijds subhoofd van de afdeling infectie- en immuunziekten, met wie ik al vele jaren samenwerk. Helaas kunnen mijn ouders deze dag niet meer meemaken, maar in gedachten zijn ze erbij. Met grote dankbaarheid kijk ik terug op het liefdevolle en stimulerende gezin, waarin ik ben opgegroeid. Zij leerden me dat opleiding en ontwikkeling, zelfstandigheid en 'doen waar je voor staat' belangrijke pijlers zijn voor je leven. Mijn lieve zussen Marjo en Annelies dank ik voor de steun en de bijzondere band die we met elkaar hebben. Ik realiseer me dat dit zeer kostbaar is.

Tenslotte mijn lief driel, Sebastiaan, Cathelijne en Jo-anne, jullie vormen de vrolijke en zeer dynamische kant van mijn leven. Relativerend, kritisch, met humor en begrip kijken jullie naar je werkende en zorgende moeder en laten mij zien waar de echte prioriteiten liggen. Johan, gelukkig ben jij er en kun je heel goed relateren.

Ik heb gezegd

## Referentielijst

- <sup>1</sup> Haggerty RJ and Green M. History of academic general and ambulatory pediatrics. *Pediatr Research* 2003;53:188-97
- <sup>2</sup> Haggerty RJ. The academic generalist: an endangered species revived. *Pediatrics* 1990;86:413-420.
- <sup>3</sup> Leslie L, Rappo P, Abelson H, Jenkins RR, Sewall SR, Chesney RW, Mulvey HJ, Simon JL and Alden ER. Final report of the FOPE II pediatric of the future workgroup. *Pediatrics* 2000;106(5):1199-223.
- <sup>4</sup> Moll HA, Van de Putte EM, De Bel CE. Waarom academische algemene kindergeneeskunde? *Tijdschr Kindergeneeskd* 1999;67(3):99-104.
- <sup>5</sup> Guthrie B, Saultz JW, Freeman GK, Haggerty JL. Continuity of care matters. *BMJ* 2008;337:a867.
- <sup>6</sup> Zurynski Y, Frith K, Leonard H and Elliott EJ. Rare childhood diseases: how should we respond? *Arch Dis Child* 2008, Aug. 6 (Epub ahead of print).
- <sup>7</sup> Krab LC, De Goede-Bolder A, Aarsen FK, Pluijm SMF, Bouman MJ, Van der Geest JN, Lequin M., Catsman CE, Arts WFM, Kushner SA, Silva AJ, De Zeeuw CI, Moll HA, Elgersma Y. Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(3):287-294.
- <sup>8</sup> Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Lee, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, and Schuchat A, for the Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348(18):1737-46.
- <sup>9</sup> Davies F. Children in UK emergency departments. *Arch Dis Child* 2008;93(3):194-5.
- <sup>10</sup> Royal College of paediatrics and child health. Services for children in emergency departments. April 2007; <http://www.rcpch.ac.uk/Health-Services/Emergency-Care>
- <sup>11</sup> Sackett DL, Rosenberg WM. On the need for evidence-based medicine. *J Public Health Med* 1995;17(3):330-334.
- <sup>12</sup> Mangione-Smith R, DeCristofaro AH, Setodji CM, Keesey J, Klein DJ, Adams JL, Schuster MA and McGlynn EA. The quality of ambulatory care delivered to children in the United States. *N Engl J Med* 2007;357(15):1515-23.
- <sup>13</sup> Van Veen M, Steyerberg EW, Ruige M, Van Meurs AHJ, Roukema J, Van der Lei J and Moll HA. Manchester triage system in paediatric emergency care: prospective observational study. *BMJ* 2008;337:a1507.
- <sup>14</sup> Manchester triage group. Triage voor de spoedeisende hulp. Oorspronkelijke titel: Emergency Triage, Manchester triage group onder redactie van Kevin Mackway-Jones, BMJ Publishing Group, Londen 1997. Elsevier Gezondheidszorg Maarssen 2002. ISBN 90 352 2545 7.
- <sup>15</sup> Cooper RJ. Emergency department triage: why we need a research agenda. *AnnEmerg Med* 2004;44(5):524-6.
- <sup>16</sup> Maconochie I, Dawood M. Manchester triage system in paediatric emergency care. Editorial. *BMJ* 2008;337:a1507.
- <sup>17</sup> Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002;324(2):539-41.
- <sup>18</sup> Knottnerus JA, Van Weel C, Muris JWM. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002;324:477-80.
- <sup>19</sup> Bleeker SE, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Donders ART, Moons KGM, Moll HA. Validating and updating a prediction rule for serious bacterial infection in patients with fever without source. *Acta Paediatr* 2007;96:100-104.

- <sup>20</sup> Roukema J. Clinical decision support in pediatric care. *Klinische beslissingsondersteuning in de acute kindergeneeskunde*. Thesis 2006 Erasmus MC, Rotterdam. ISBN-978-90-9021084-1.
- <sup>21</sup> Oostenbrink R, Moons CGM, Derksen-Lubsen AG, Grobbee DE and Moll HA. Adiaagnostic decision rule for management of children with meningeal signs. *Eur J Epidemiol* 2004;19:109-116.
- <sup>22</sup> Reilly BM, and Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006;144:201-209.
- <sup>23</sup> Roukema J, Steyerberg EW, Lei J van der, Moll HA. Randomized trial of a clinical decision support system: impact on the management of children with fever without apparant source. *J Am Inform Assoc*.2008;15:107-113
- <sup>24</sup> Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 2005;330:765.
- <sup>25</sup> Jaddoe VWV, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EAP, Tiemeier H, Verhulst FC, Witteman JCM, Hofman A. The Generation study: design and cohort profile. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(6):475-84.
- <sup>26</sup> Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357(15):1487-95.





*Deze publicatie betreft een oratie aan  
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 98-7907790-65-69

